

соответственно $r=0,464$ ($p=0,03$) и $r=0,462$ ($p=0,03$).

Многофакторный корреляционный анализ позволил установить связь ИАГ с ИМТ ($r=0,53$; $p=0,01$), концентрацией ОХС ($r=0,49$; $p=0,03$) и уровнем С-РБ ($r=0,57$; $p=0,01$). В основной группе проведен пошаговый множественный регрессионный линейный анализ с учетом пола, возраста, ИМТ, сердечно-сосудистых ФР (диабет, АГ, гипер- или дислипидемия) и развитием осложнений ИМ. ИАГ >15 и ночное $SpO_2 <85\%$ были существенными ФР развития осложнений у больных с СОАС, перенесших ИМ, при их наблюдении в течение 1 года.

Таким образом, СОАС средней или тяжелой степени может являться предиктором возможных сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ИМ и находящихся под амбулаторным наблюдением в течение 1-го года от начала заболевания.

Литература

1. Ерошина Е. В., Сидоренко Б. А. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения ритма сердца // Кардиология. – 2006; 10: 44–50.
2. Тихоненко В. М., Апарина И. В. Возможности холтеровского мониторирования в оценке связи нарушений ритма и проводимости с эпизодами апноэ // Вест. аритмологии. – 2009; 55: 49–55.
3. Chung S. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome // Sleep. – 2007; 30 (8): 997–10–01.
4. Gottlieb D., Yenokyan G., Newman A. et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure The Sleep Heart Health Study // Circulation. – 2010; 122: 352–360.
5. Hayashi M., Fujimoto K., Urushibata K. et al. Nocturnal Oxygen Desaturation Correlates With the Severity of Coronary Atherosclerosis in Coronary Artery Disease // Chest. – 2003; 124 (3): 936–941.
6. Herrscher T., Akre H., Overland B. et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function // J. Card. Fail. – 2011; 17 (5): 420–425.
7. Kuna S., Gurubhagavatula I., Greg Maislin G. et al. Noninferiority of Functional Outcome in Ambulatory Management of Obstructive Sleep Apnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011; 183: 1238–1244.
8. Milleron O., Pilliere R., Foucher A. et al. Benefits of obstructive sleep apnea treatment in coronary artery disease: a long term follow-up study // Eur. Heart. J. – 2004; 25 (9): 728–734.
9. Ohayon M., Guilleminault C. Sleep-disordered breathing and C-reactive protein: a commentary // Sleep. – 2007; 30 (6): 679–680.
10. Shamsuzzaman A., Winnicki M., Lanfranchi P. et al. C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea // Circulation. – 2002; 105 (21): 2462–2464.
11. Steiner S., Schueller P., Schulze V. et al. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion // Chest. – 2010; 137 (3): 516–520.
12. Steiner S., Jax T., Evers S. et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk // Cardiology. – 2005; 104: 92–96.
13. Toutouzas K., Colombo A., Stefanidis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions // Eur. Heart. J. – 2004; 25 (19): 1679–1687.
14. Weingarten T., Flores A., McKenzie J. et al. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients // Br. J. Anaesth. – 2011; 106 (1): 131–139.
15. Yumino D., Tsurumi Y., Takagi A. et al. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome // Am. J. Cardiol. – 2007; 99 (1): 26–30.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

V. Rostorotskaya, Candidate of Medical Sciences; **A. Ivanov**, MD;

I. Elgardt, Candidate of Medical Sciences

Tver Clinical Cardiology Dispensary

A relationship was found between the obstructive sleep apnea syndrome and the development of cardiovascular complications in postmyocardial infarction patients in the outpatient setting.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, myocardial infarction, obesity, cholesterol, C-reactive protein.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А. Гордиенко¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Барсуков¹, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Сердюков¹, **Е. Стариенко**²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

²Городская клиническая больница № 20, Санкт-Петербург

E-mail: serdukovdu@yandex.ru

Оценено влияние гипергомоцистеинемии на течение ишемической болезни сердца. Освещены особенности метаболизма гомоцистеина, механизмы его проатерогенного действия. Отражены особенности комплексной терапии при выявлении повышенной концентрации гомоцистеина в плазме крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипергомоцистеинемия, предикторы коронарного атеросклероза.

Существует ряд общепризнанных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). К наиболее распространенным из них относятся мужской пол, пожилой возраст, дислипидемия, курение, гиподинамия, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Однако эти факторы встречаются далеко не у всех пациентов с впервые выявленной ИБС, что требует особого внимания к таким новым предикторам коронарного атеросклероза, как гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

Концепция «нелипидной» теории коронарного атеросклероза получила развитие в 1969 г., когда профессором Гарвардского университета К. McCully [10] впервые было доказано развитие коронарного атеросклероза и тромбозов у молодых людей в возрасте до 30 лет, страдавших гомоцистеинурией. За последнее десятилетие в международных многоцентровых рандомизированных исследованиях накоплен значительный материал, позволяющий считать ГГЦ независимым фактором риска развития атеросклеротического поражения коронарных, мозговых, периферических артерий, а также тромбозов [8, 11, 12].

МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА В НОРМЕ

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, являющуюся промежуточным продуктом обмена метионина, который играет важную роль в синтезе нуклеиновых кислот, фосфатидилхолина, креатинина, нейротрансмиттеров. Концентрация гомоцистеина в плазме крови определяется 2 реакциями с образованием нетоксичных метаболитов: деметилированием с образованием цистеина и реметилированием с повторным синтезом метионина. Скорость 1-й реакции лимитируется активностью цистатион-β-синтазы и наличием кофактора витамина В₆, во 2-й ключевую роль играют метилтетрагидрофолатредуктаза, концентрация фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Деметилирование активно

протекает в печени, почках, тонкой кишке, поджелудочной железе, реметилирование – в сердце, мозге, скелетных мышцах, плаценте. В норме в плазме крови циркулирует менее 1% (до 10 мкмоль/л) общего гомоцистеина (термином «гомоцистеин» обозначают суммарное содержание свободной восстановленной формы гомоцистеина, гомоцистина и смешанных дисульфидов). На уровень гомоцистеина влияют гендерные факторы [4, 8] (табл. 1).

Выделяют следующие градации ГГЦ [1, 4, 5, 8] (табл. 2).

Повышение уровня гомоцистеина может быть обусловлено рядом причин [5, 9]:

- генетические – дефекты генов цистатион-β-синтазы, метилентетрагидрофолатредуктазы, мутации гена кобаламина;
- физиологические – возраст, мужской пол, беременность, менопауза;
- особенности образа жизни – курение, употребление алкоголя и кофе, гиподинамия, стресс, вегетарианство и недостаточное поступление с пищей витаминов B₆, B₁₂, фолиевой кислоты;
- наличие коморбидных состояний – диффузные заболевания соединительной ткани, рассеянный склероз, псориаз, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, атрофический гастрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, лимфопролиферативные заболевания;
- прием лекарственных препаратов – метотрексат, омега-3, фибраты, бигуаниды, антиконвульсанты, диуретики, циклоспорин, пероральные контрацептивы, теофиллин, леводопа, триметоприм, сульфасалазин.

Наиболее часто умеренная ГГЦ обусловлена недостаточным поступлением с пищей в организм фолатов, витаминов группы B, а также их разрушением при термической обработке, в том числе при использовании СВЧ-печей [1, 5]. В российской популяции данный вид гиповитаминоза встречается у 40–80% населения, при этом повышение уровня гомоцистеина варьирует в широких пределах –

от 8,5 до 44% в зависимости от региона [2, 4, 5]. В основе выраженной ГГЦ лежат генетические дефекты (гомозиготная форма дефицита цистамин-β-синтазы) и тяжелая печеночная и почечная недостаточность.

МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГОМОЦИСТЕИНА

В процессе окисления большинства аминокислот, к которым относится и гомоцистеин, в клетках образуются эндогенные перекиси, оказывающие повреждающее воздействие на мембранный аппарат [1]. Гомоцистеин не только активирует перекисное окисление липидов, но и вступает в конъюгацию с оксидом азота (NO), нарушая эндотелийзависимую релаксацию сосудов и усиливая апоптоз эндотелиоцитов. Его атерогенный эффект реализуется через активацию адгезии и агрегации тромбоцитов, ингибирование тканевого активатора плазминогена, увеличение содержания факторов свертывания (Виллебранда, VIII фактора), модификацию липопротеидов низкой плотности, пролиферацию гладких миоцитов сосудистой стенки [5].

ГГЦ И КОРОНАРНАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

По результатам мета-анализов международных исследований [11, 12], у больных с уровнем гомоцистеина >15,3 мкмоль/л риск смерти от сердечно-сосудистых причин выше в 1,7 раза, от инфаркта миокарда – в 3,4 раза и от инсульта – в 4,3 раза, чем у пациентов с его нормальным уровнем. Таким образом, ГГЦ можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного течения коронарной болезни сердца.

В то же время ряд исследователей [7] оспаривают роль гомоцистеина в прогрессировании атеросклеротического процесса. Так, заболевание почек, сопровождающееся снижением клубочковой фильтрации, ведет к вторичной ГГЦ. Повышение уровня гомоцистеина наблюдается при диффузных заболеваниях соединительной ткани, вследствие тромбозов (хотя и сама ГГЦ является фактором тромбообразования) и повреждения тканей на фоне усиления синтеза ДНК, РНК, белков как конечного продукта метилирования. Однако, несмотря на некоторую сложность причинно-следственных связей, обмен гомоцистеина и его влияние на течение ИБС необходимо учитывать при индивидуальном подборе терапии и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Особый интерес представляет влияние повышенного уровня гомоцистеина на состояние сердечно-сосудистой системы у больных с острыми формами ИБС [3, 6, 9]. Так, показано, что в Северо-Западном регионе России частота ГГЦ у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда значимо выше (52 против 28%; p=0,01), чем у больных со стабильным течением ИБС [3, 6]. Нами обследованы 135 больных (89 мужчин и 46 женщин) с острым инфарктом миокарда – жителей Санкт-Петербурга в возрасте 67±18 лет. Уровень гомоцистеина определяли методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с флуоресцентной детекцией. У 43 (32%) пациентов были выявлены пограничная и умеренная степени ГГЦ (уровень гомоцистеина – 20,1±8,3 против 7,2±3,1 мкмоль/л в группе сравнения; p<0,001). Исследование не установило связи между уровнем гомоцистеина и гендерными особенностями, длительностью ИБС и сердечной недостаточности, наличием ожирения, метаболического синдрома, концентрацией кардиоспецифических ферментов у этих больных. Вместе с тем подчеркнем, что ГГЦ, по данным корреляционного анализа, оказалась ассоциированной с риском раннего эксцентрического ремоделирования левого желудочка (ρ=0,6;

Таблица 1
Нормальные величины гомоцистеина
в зависимости от пола и возраста

Возраст, годы	Пол	Гомоцистеин, мкмоль/л
<30	Мужчины и женщины	4,6–8,1
30–59	Женщины	4,5–7,9
30–59	Мужчины	6,3–11,2
>60	Мужчины и женщины	5,8–11,9

Таблица 2
Степень тяжести ГГЦ

Степень ГГЦ	Гомоцистеин, мкмоль/л
Пограничная	10–12
Умеренная	12–30
Выраженная	30–100
Тяжелая	>100

$p=0,048$), снижением сократительной способности миокарда и его диастолической дисфункцией ($p=0,55$; $p=0,040$ и $p=0,53$; $p=0,043$ соответственно), что подтверждает кардиотоксическое действие высоких концентраций гомоцистеина. У пациентов с инфарктом миокарда и ГГЦ достоверно чаще встречались тромбоэмболические осложнения ($\chi^2=4,2$; $p=0,045$) и хроническая сердечная недостаточность высокого (III–IV по NYHA) функционального класса ($\chi^2=3,8$; $p=0,032$).

В настоящее время в кардиологическую практику активно внедряются интервенционные методы лечения. При этом кардиологу в ходе дальнейшего динамического наблюдения пациентов, перенесших коронарное шунтирование или стентирование, не только необходимо подобрать медикаментозную терапию, но и осуществлять вторичную профилактику, направленную на предотвращение окклюзии оперированных сосудов. В связи с этим представляется весьма актуальным изучение влияния ГГЦ на состояние коронарного русла. Исследователями показано [3, 9], что высокое содержание гомоцистеина вызывает токсическое повреждение эндотелиоцитов и избыточную фибропролиферативную реакцию интимы коронарных сосудов. Таким образом, ГГЦ – важный предиктор реокклюзии коронарных сосудов, что обязательно нужно учитывать врачам амбулаторно-поликлинического и стационарного звеньев.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГГЦ

Единые протоколы и рекомендации по ведению больных с повышенным уровнем гомоцистеина отсутствуют. Безусловно, при вторичном характере ГГЦ (заболевания почек, печени) необходимо лечить основное заболевание; актуальны также борьба с гиподинамией, изменение пищевого рациона, отказ от курения и злоупотребления алкоголем. Вопрос о коррекции ГГЦ у больных с высоким риском развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений остается открытым. По мнению экспертов [1, 2, 5, 11], терапию необходимо назначать уже при пограничных значениях уровня гомоцистеина (10–12 мкмоль/л), что сопряжено со снижением риска венозных и артериальных тромбозов.

Патогенетически обосновано применение для лечения ГГЦ фолиевой кислоты и витаминов группы В: В₆, В₁₂. Монотерапия фолиевой кислотой в дозе 0,3–0,8 мг/сут способствует снижению уровня гомоцистеина на 25% [5]. При наличии клинических проявлений недостатка витаминов группы В дополнительно назначают витамины В₁₂ (3–30 мкг/сут), В₆ (2–6 мг/сут). Длительность курса терапии, по разным данным, составляет от 3 до 6 нед. При сохранении высоких уровней гомоцистеина в плазме крови возможно повышение дозы фолиевой кислоты до 1–5 мг/сут, витамина В₁₂ – до 100–600 мкг/сут, В₆ – до 6–25 мг/сут, однако применение высоких доз витаминов сопряжено с риском развития побочных реакций [4]: возможны усиление клеточной пролиферации в атеросклеротической бляшке вследствие увеличения метилирования нуклеиновых кислот в присутствии витамина В₁₂, активация проатерогенных участков ДНК, опосредованное ингибирование NO-синтазы и развитие дисфункции эндотелия. Повышенные концентрации витамина В₆ ассоциированы с цитотоксическим действием из-за нарушения пролиферации эндотелиоцитов.

Экспертами В-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration запланировано подведение итогов самого масштабного мета-анализа (52 тыс. пациентов), посвященного эффективности терапии витаминами В₆, В₁₂ и фолиевой кислотой. Возможно, полученные данные позволят существенно расширить представления как о роли самого гомоцистеина в инициации развития ИБС, так и о результатах коррекции его повышенного уровня.

В повседневной клинической практике у пациентов с высоким риском развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений целесообразно дополнительно определять уровень гомоцистеина в плазме крови. Необходимо продолжить изучение влияния гомоцистеина на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с острыми формами ИБС. Для коррекции выявленной ГГЦ наряду с терапией основного заболевания предпочтительнее использовать комплексные поливитаминовые препараты.

Литература

1. Жлоба А.А., Никитина В.В. Выявление и лечение гипергомоцистеинемии. – М.: Дружба народов, 2004. – 40 с.
2. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике. – М., 2004. – 20 с.
3. Смирнова О.А. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у больных с различными формами ишемической болезни сердца: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 22 с.
4. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Панченко Е.П. Нарушение обмена гомоцистеина как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на прогноз и возможности медикаментозной коррекции // Кардиология. – 2010; 1: 42–50.
5. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Салтыкова Н.Б. и др. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией (медицинская технология). – СПб., 2008. – 35 с.
6. Bona K., Njolstad I., Ueland P. et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2006; 354: 1578–1588.
7. Brilakis E., Berger P., Ballman K. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C>T and methionine synthase reductase (MTRR) 66 A>G polymorphisms: association with serum homocysteine and angiographic coronary artery disease in the era of flour products fortified with folic acid // Atherosclerosis. – 2003; 168: 315–322.
8. Clarke R., Woodhouse P., Ulvik A. et al. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population // Clin. Chem. – 1998; 44: 102–107.
9. Facila L., Nunez J., Sanchis J. et al. Early determination of homocysteine levels in acute coronary syndromes, is it independent prognostic factor? // Int. J. Cardiol. – 2005; 100: 275–279.
10. McCully K. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis // Am. J. Pathol. – 1969; 56: 111–128.
11. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: meta-analysis of randomized trials // Am. J. Clin. Nutr. – 2005; 82: 806–812.
12. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // JAMA. – 2002; 288: 2015–2022.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF CORONARY HEART DISEASE

Professor **A. Gordiyenko**¹, MD; Professor **A. Barsukov**², MD; **D. Serdyukov**¹, **E. Stariyenko**²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy; ²City Clinical Hospital Twenty, Saint Petersburg

The impact of hyperhomocysteinemia on the course of coronary heart disease was evaluated. The metabolic features of homocysteine and the mechanisms of its atherogenic activity are outlined. The specific features of combination therapy are shown in the detection of higher plasma homocysteine concentrations.

Key words: coronary heart disease, hyperhomocysteinemia, predictors of coronary atherosclerosis.